

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑪ **DE 3401913 A1**

⑤ Int. Cl. 4:  
**C07 C 59/01**  
C 07 D 233/70

⑳ Aktenzeichen: P 34 01 913.8  
㉑ Anmeldetag: 20. 1. 84  
㉒ Offenlegungstag: 1. 8. 85

AJ1

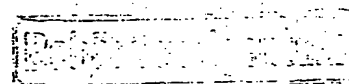
DE 3401913 A1

㉓ Anmelder:

A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

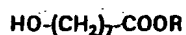
㉔ Erfinder:

Lautenschläger, Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr.;  
Biedermann, Jürgen, Dipl.-Chem. Dr., 5024 Pulheim,  
DE



⑤4 Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und deren Salze sowie deren Verwendung

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung  
von 8-Hydroxyoctansäure der Formel I



und deren Verwendung zur Synthese von biologisch aktiven  
2-Imidazolyloxyalkansäuren.

DE 3401913 A1

1

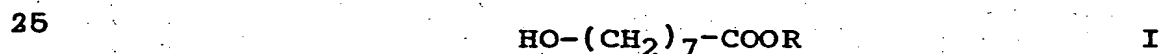
5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

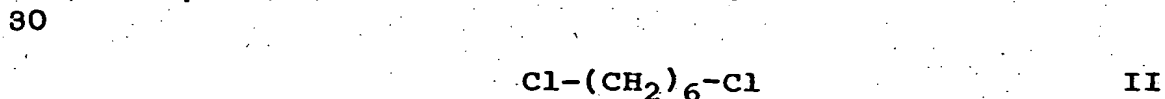
15 Titel: Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-  
octansäure und deren Salzen sowie deren  
Verwendung

20 Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxyoctansäure und  
deren Salzen der Formel I

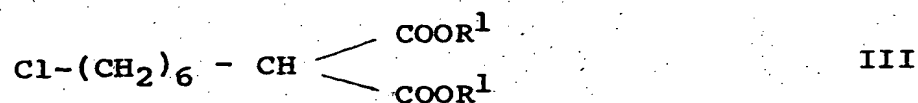


wobei R Wasserstoff oder ein Alkaliatom, vorzugsweise  
Natrium oder Kalium bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß  
man 1,6-Dichlorhexan der Formel II



in einem geeigneten organischen Lösungsmittel unter Ver-  
wendung einer Hilfsbase, wie z.B. Natriummethylat, Na-  
35 triumethylat, mit Malonsäuredialkylestern in einem Tempera-  
turbereich von 20 bis 110°C, vorzugsweise bei 60 bis 90°C  
in Methanol oder Ethanol zu den 6-Chlorhexylmalonsäuredi-

1 alkylestern der Formel III umsetzt



5  
worin  $\text{R}^1$  einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl bedeutet, und die erhaltenen Ester mittels Alkaliacetat in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, Acetonitril, Aceton, Methyl-  
10 keton - gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kronenethers - in einem Temperaturbereich von 20 - 110°C, vorzugsweise bei 70 - 90°C, in die 6-Acetyloxyhexylmalonsäureester der Formel IV überführt ( $\text{R}^1$  wie in Formel III),



die in Ameisensäure in Gegenwart katalytischer Mengen eines sauren Katalysators, wie z.B. 4-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Ionenaustauscher,  
20 unter Abdestillieren des jeweilig entstehenden Ameisensäureesters zur 6-Acetyloxyhexylmalonsäure der Formel V deesterifiziert werden



die nach dem Abdestillieren der Ameisensäure unter Temperatursteigerung auf 140 - 200°C unter Decarboxylierung und  
30 Abspaltung von Essigsäure in den 8-Hydroxyoctansäurepolyester übergeht, der wiederum durch Alkalihydroxide oder Alkalicarbonate in die Alkalisalze der Formel I



35 (R = Natrium oder Kalium) gespalten wird, aus denen die 8-Hydroxyoctansäure in der üblichen Weise freigesetzt werden kann.

1

5

10

Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH  
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15

Titel: Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-  
octansäure und deren Salzen sowie deren  
Verwendung

20

Beschreibung

25

Die vorliegende Erfindung betrifft ein chemisch neuartiges  
und vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von 8-Hydroxy-  
octansäure und seine Verwendung zur Synthese von biolo-  
gisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren.

30

w-Hydroxycarbonsäuren, deren Salze, Ester und Lactone mit  
2-6 Kohlenstoffatomen sind bekannte technische Produkte;  
w-Hydroxycarbonsäuren mit 9-11 Kohlenstoffatomen können z.  
Teil halbsynthetisch aus Naturprodukten (Ölsäure, Rizinus-  
öl usw.) gewonnen werden, höhere Glieder werden z.B. durch  
Umsetzung von cyclischen Enaminen mit w-Acyloxy-carbonsäu-  
rechloriden (vgl. G. Schill, Chem. Ber. 99, 2689 (1966))  
hergestellt.

35

Auch über die Herstellung von 7-Hydroxyheptansäure und  
8-Hydroxyoctansäure sind einige Verfahren bekannt. So ist  
7-Hydroxyheptansäure aus 7-Chlorheptansäure

- 1 (A.N. Nesmeyanov, L.I. Zakharkin, Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk 1955, 224-32; Bull. Acad. Sci. U.S.S.R., Div. Chem. Sci. 1955, 199-205 [C.A. 1956, 4849]), Furanacrylsäure (E.V. Hort, US-Patent 2955 133
- 5 [1960]), Alkoxytetrahydropyranen (A.E. Montagna, D.G. Kubler, J.J. Brezinski, US-Patent 2998466 [1961]) oder Baeyer-Villiger-Oxidation aus Cycloheptanon (Neth. Appl. 6511967 [1966], C.A. 65, 3995h [1966]; R. Robinson, L.H. Smith, J. Chem. Soc. 1937, 371-4) zugänglich.
- 10 8-Hydroxyoctansäure, ein Bestandteil des Gelée royale (vgl. N. Weaver, N.S. Johnston, R. Benjamin, J.H. Law, Lipids 3, 535-8 [1968]; C.A. 70, 55231b [1969]), und deren
- 15 Ester können neben einigen wenig ergiebigen Verfahren (aus Octansäure, vgl. M. Kusunose, E. Kusunose, H.J. Coon, J. Biol. Chem. 239, 1374-80 [1964]; aus Ölsäurenitril vgl. J. Pasero, L. Comeau, M. Naudet, Bull. Soc. Chim. France 1963, 1794-8; aus Octandisäure durch Reduktion mit Wasser-
- 20 stoff, vgl. A.N. Bashkirov, L.A. Morozov, A.I. Prudnikov, Neftekhimiya 16, 230-4 [1976], C.A. 85, 77548x [1976]; über 8-Acetoxy-6-oxo-octansäuremethylester bzw. dessen Ethylenthioetal, vgl. S. Yurugi et al., Ann. Rep. Takeda Res. Lab. 27, 34-42, [1968], C.A. 70, 77899c [1969], H. Hagiwara et al., Japan. Patent 19323 (65), C.A. 1965,
- 25 16218c; aus N-Nitroso-8-aminooctansäurelactam, vgl. R. Huisgen, J. Reinertshofer, Justus Liebigs Ann. Chem. 575 174-97 [1952], C.A. 47, 3812h; über 8-2-Thenoylpropionsäure, vgl. E. Schwenk et al., Org. Syntheses 27, 68-71, [1947]) durch Reduktion von Octandisäureesterchlorid mit
- 30 Natriumboratanat (H.J. Bestmann, R. Kunstmann, H. Schulz, Justus Liebigs Ann. Chem. 699 33-9, [1966], C.A. 66, 54981b [1967]), durch Reduktion von Octandisäuremonomethylester-Kaliumsalz mit Natrium in Ethanol (P. Chuit und J. Hausser, Helv. Chim. Acta 12, 463-92 [1929], C.A. 23, 3663 [1929]), durch Oxidation von 6-Chlorhexanol zu
- 35 6-Chlorhexanal, Kondensation des Aldehyds mit Malonsäure, Decarboxylierung zur 8-Chlor-2-octensäure, Überführung in

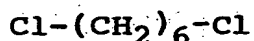
1 die 8-Hydroxy-2-octensäure und Hydrierung der Doppelbin-  
 dung (R. Achard und J. Morel, Fr. 1355775, C.A. 61, 4222h  
 [1964]) oder durch Baeyer-Villiger-Oxidation von Cyclo-  
 octanon (Neth. Appl. 6511967, C.A. 65, 3995h [1966]; E.E.  
 5 Smissman, J.F. Muren, N.A. Dahle, J. Org. Chem. 29,  
 3517-20 [1964], C.A. 62, 2703a 1965; S.L. Friess und  
 P.E. Frankenburg, J. Am. Chem. Soc. 74, 2679 [1952]) her-  
 gestellt werden.

10 Für die Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyal-  
 kansäuren aus 2-Halogenimidazolen und w-Hydroxyalkansäu-  
 re-Salzen, z.B. von 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-  
 octansäure aus 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol werden  
 8-Hydroxyoctansäure-Alkalisalze benötigt.

15 Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Herstellungsver-  
 fahren, das sich gegenüber den bekannten Verfahren  
 a) durch geringe Kosten  
 b) geringe sicherheitstechnische Anforderungen  
 20 c) durch gefahrlose Abfallprodukte  
 auszeichnet.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß man 1,6-Dichlor-  
 hexan der Formel II

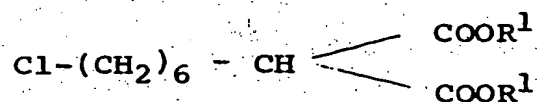
25



II

mit Malonsäuredialkylestern in guter Ausbeute zu 6-Chlor-  
 hexylmalonsäuredialkylestern der Formel III

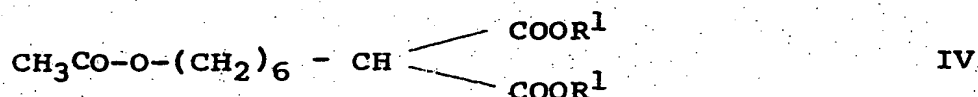
30



III

worin  $\text{R}^1$  ein Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen,  
 35 insbesondere Methyl oder Ethyl bedeutet, umsetzen kann,

- 1 wobei die Reaktion unter Verwendung einer geeigneten  
Hilfsbase, wie z.B. Natriummethylat, Natriumethylat, in  
einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol  
oder Ethanol bei Raum- bis Siedetemperatur ausgeführt  
5 wird. Die 6-Chlorhexylmalonsäurealkylester lassen sich  
mittels Alkaliacetat in einem indifferenten Lösungsmittel,  
wie z.B. Toluol, Acetonitril, Aceton, Methylethylketon,  
ggfs. in Gegenwart katalytischer Mengen eines Kronen-  
ethers, wie z.B. 18-Krone-6, bei Raum- bis Siedetemperatur  
10 in die 6-Acetyloxyhexylmalonsäureester der Formel IV



- 15 worin  $\text{R}^1$  die in Formel III angegebene Bedeutung hat, über-  
führen, aus denen in einer Eintopfreaktion direkt die  
Alkalisalze der 8-Hydroxyoctansäure hergestellt werden.

- So werden die 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediester der Formel  
20 IV mit Ameisensäure in Gegenwart katalytischer Mengen  
eines sauren Katalysators, wie z.B. 4-Toluolsulfonsäure,  
Schwefelsäure, Kaliumhydrogensulfat, Ionenaustauscher,  
unter Abdestillieren des jeweilig entstehenden Ameisensäure-  
reesters deesterifiziert. Die entstandene 6-Acetyloxy-  
25 hexylmalonsäure wird mit oder ohne Lösungsmittel auf Zer-  
setzungstemperatur (140-200°C) erwärmt und, ggfs. unter  
Anwendung eines Vakuums, Kohlendioxid und Essigsäure unter  
Bildung des 8-Hydroxyoctansäurepolyesters abgespalten. Die  
Verseifung des Polyesters erfolgt mit Alkalihydroxiden  
30 oder Alkalicarbonaten und ergibt die Alkalisalze der For-  
mel I ( $\text{R} = \text{Natrium, Kalium}$ ), aus denen die 8-Hydroxyoctan-  
säure mit Hilfe von Mineralsäuren in der üblichen Weise  
freigesetzt werden kann. Die freie Säure ist jedoch auf-  
grund ihrer Polymerisationsneigung nur begrenzt lager-  
35 fähig.



1 Die 6-Acetyloxyhexylmalonsäuredialkylester der Formel IV  
lassen sich mit wässrigen Alkalihydroxidlösungen auch  
direkt zu 6-Hydroxyhexylmalonsäurealkalisalzen verseifen,  
5 die ihrerseits nach Zugabe von Mineralsäure die 6-Hydroxy-  
hexylmalonsäure ergeben, deren Weiterverarbeitung analog  
der 6-Acetyloxyhexylmalonsäure erfolgt, wobei bei der Zer-  
setzung Kohlendioxid sowie statt Essigsäure Wasser abge-  
spalten wird.

10 Die direkte alkalische Verseifung der Ester III unter  
gleichzeitigem Austausch von Chlor gegen Hydroxyl und  
nachfolgende Umwandlung der mit Mineralsäure freigesetzten  
6-Hydroxyhexylmalonsäure in den 8-Hydroxyoctansäurepoly-  
15 ester - analog dem oben beschriebenen Verfahren für die  
Umsetzung von 6-Acetyloxyhexylmalonsäure - sowie die di-  
rekte saure Hydrolyse und Decarboxylierung der Ester IV  
mit Hilfe von wässrigen Mineralsäuren oder deren Mischun-  
gen mit organischen Lösungsmitteln wie z.B. Eisessig bei  
20 Temperaturen zwischen 100-200°C ergeben zwar zunächst eine  
Verkürzung des oben genannten Verfahrens, haben aber den  
entscheidenden Nachteil, daß schwer abzutrennende Neben-  
produkte entstehen.

25 Wie die Beschreibung zeigt und die untenstehenden Beispie-  
le belegen, hat das neue Verfahren gegenüber den bekannten  
Synthesen die Vorteile, daß es bei günstiger Gesamtausbeu-  
te wesentlich geringere Sicherheitsvorkehrungen, z.B. im  
Vergleich zur Baeyer-Villiger-Oxidation (Persäuren!) oder  
30 der Reduktion von Octandisäurederivaten mit Natrium oder  
Natriumborant, erfordert, keine aufwendigen Reinigungs-  
operationen aufgrund der eindeutigen Reaktionsabfolge not-  
wendig macht (vgl. dagegen z.B. Reduktion von Disäuren mit  
Wasserstoff; Synthese ausgehend von 6-Chlorhexanol) und  
35 den Einsatz sehr billiger Ausgangskemikalien ermöglicht:  
1,6-Dichlorhexan, Malonsäuredialkylester, Alkalialkoholat,  
Alkaliacetat, Ameisensäure, Alkalihydroxid; sämtliche  
Lösungsmittel können ohne nennenswerte Verluste und ohne

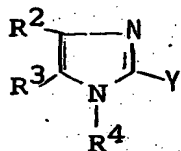
- 1 aufwendige Reinigungsoperationen erneut wiederverwendet werden.

5 Nicht zuletzt spielen auch die Aufbereitung und Entsorgung der Abfallprodukte eines Verfahrens eine wesentliche Rolle für dessen Wirtschaftlichkeit; auch hier weist das neue Verfahren große Vorteile auf, da nur ungefährliche bzw. wiederverwendbare Nebenprodukte entstehen: Alkalihalogenide, Ameisensäurealkylester, Essigsäure, Kohlendioxid.

- 10 Die Alkalisalze der 8-Hydroxyoctansäure werden für die Synthese von biologisch aktiven 2-Imidazolyloxyalkansäuren verwendet.

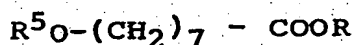
Dabei werden z.B. 2-Halogenimidazole der Formel VI

15



VI

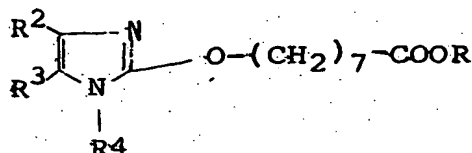
- in der  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  gleich oder voneinander verschieden sein  
 20 können und Phenyl oder ein- bzw. zweifach durch Halogen,  $C_{1-3}$ -Alkyl,  $C_{1-3}$ -Alkoxy, Trifluormethyl substituiertes Phenyl bedeuten und Y ein Brom- oder Chloratom ist, mit einem aus 8-Hydroxyoctansäurealkalisalz der Formel I mittels einer Hilfsbase, wie z.B. Alkalihydrid oder Alkali-  
 25 alkoholat hergestellten Dialkalisalz der Formel VII



VII

- wobei R und  $R^5$  Natrium oder Kalium darstellen, in einem  
 30 indifferenten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid bei Temperaturen von 120 - 180°C zum Alkalisalz der Imidazolyloxyalkansäure der Formel VIII umgesetzt

35



VIII

- 1 Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

### Beispiel 1

#### 5 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester

In eine Lösung von 680 g (10 mol) Natriumethylat in 4,5 l trockenem Ethanol werden bei 70°C 1600 g (10 mol) Malonsäurediethylester getropft, wobei sich das Natriumsalz des Malonsäurediethylesters bildet. Die Lösung wird noch warm (>40°) in eine unter Rückfluß kochende Mischung aus 5 l trockenem Ethanol und 3100 g (20 mol) 1,6-Dichlorhexan eingerührt. Danach wird weiter unter Rückfluß gekocht, bis mit Wasser verdünnte Proben der Reaktionslösung neutrale Reaktion zeigen (pH 7, ca. 4-5 Stunden). Der Alkohol wird im Vakuum abgezogen (kann als absoluter Alkohol wieder  
10 eingesetzt werden) und der Rückstand mit Chloroform (2,5 l) aufgenommen. Salze werden abgesaugt, mit Chloroform nachgewaschen und das Chloroform aus dem Filtrat im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert.

20 Kp<sub>15Torr</sub> 87-90°C: 1941 g 1,6-Dichlorhexan (können wieder neu eingesetzt werden)  
Kp<sub>1Torr</sub> 140°C: 1510 g (72 % d.Th. bezogen auf den Umsatz von 1,6-Dichlorhexan)  
6-Chlorhexylmalonsäurediethylester

25

#### 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester

1000 g (3,59 mol) 6-Chlorhexylmalonsäurediethylester werden in 2,5 l trockenem Acetonitril gelöst und 422 g (4,31 mol) trockenes pulverisiertes Kaliumacetat sowie 23 g 18-Krone-6 hinzugefügt. Anschließend wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt, die Suspension im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 2,5 l Chloroform aufgenommen, die Feststoffe abgesaugt und mit Chloroform nachgewaschen, die vereinigten Filtrate am Rotavapor eingeengt und das resultierende Öl im Hochvakuum destilliert.

35

Kp<sub>0,2Torr</sub> 141-143°C: 918 g (85 % d.Th.) 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester

1 8-Hydroxyoctansäure-Natriumsalz

899 g (2,97 mol) 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester  
werden in 1,5 l Ameisensäure gelöst, 57 g (0,3 mol)

Toluolsulfonsäurehydrat hinzugefügt und die Mischung ca.

5 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei ständig Ameisen-  
säureethylester abdestilliert. Innerhalb von 3 Stunden  
wird dann die restliche Ameisensäure abdestilliert und die  
Innentemperatur auf etwa 160°C gesteigert. Die Temperatur  
wird 3,5 Stunden beibehalten (CO<sub>2</sub>- und CH<sub>3</sub>COOH-Entwicklung)

10 und gegen Ende zweckmäßigerweise Wasserstrahlvakuum ange-  
legt. Der ölige Rückstand wird mit einer Lösung von 238 g  
(5,94 mol) Natriumhydroxid in 550 ml Wasser versetzt und  
die Mischung 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem  
Abkühlen wird die entstandene Lösung mit 25 %iger Salzsäu-  
15 re auf pH 8 eingestellt, zur Trockne eingeeengt und der  
Rückstand im Vakuum bei etwa 120°C getrocknet. Das trocke-  
ne Rohprodukt wird mit Ethanol ausgekocht. Aus der heiß  
filtrierten ethanolischen Lösung scheidet sich das  
Natriumsalz der 8-Hydroxyoctansäure in farblosen Kristal-  
20 len ab, die abgesaugt und getrocknet werden.  
Ausbeute: 437 g (81 % d.Th.)

Beispiel 2

8-Hydroxyoctansäure-Kaliumsalz

25 Analog Beispiel 1 aus:

1363 g 6-Acetyloxyhexylmalonsäurediethylester

2,3 l Ameisensäure

86,5 g Toluolsulfonsäurehydrat

506 g Kaliumhydroxid in 1860 ml Wasser

30 Ausbeute: 694 g (77 % d.Th.)

8-Hydroxyoctansäure-Natriumsalz und -Kaliumsalz können  
auch als Rohprodukte, d.h. ohne vorherige Umkristallisa-  
tion aus Ethanol in geplanten Folgereaktionen eingesetzt  
35 werden, sofern die Hauptverunreinigungen wie Alkalihalo-  
genide, Alkalisalze der Toluolsulfonsäure nicht stören.  
Zum Beispiel können die Rohprodukte auch zur Reaktion mit

1 2-Chlor-1,4,5-triphenylimidazol in Dimethylformamid, wobei  
die 8-Hydroxyoctansäurealkalisalze vorher mit Hilfe von  
z.B. Natriumhydrid oder Kaliumhydrid in die Dialkalisalze  
5 überführt werden, zu 8-(1,4,5-Triphenylimidazol-2-yloxy)-  
octansäurealkalisalzen umgesetzt werden.

Die 8-Hydroxyoctansäure kann aus ihren Alkalisalzen - wie  
üblich - durch Zusatz der äquivalenten Menge einer Mine-  
ralsäure freigesetzt werden. Die freie Säure ist jedoch  
10 aufgrund ihrer Polymerisationsneigung nur begrenzt lager-  
fähig.

15

20

25

30

35